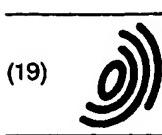


BEST AVAILABLE COPY



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 908 449 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
14.04.1999 Patentblatt 1999/15

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07C 403/24, C07C 403/14,  
C07C 403/20, C07C 67/343,  
C07C 69/602, C07C 1/34,  
C07C 11/21, C07C 45/51,  
C07C 47/21

(21) Anmeldenummer: 98118349.4

(22) Anmeldetag: 28.09.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 03.10.1997 EP 97117192

(71) Anmelder:  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
4070 Basel (CH)

(72) Erfinder:  
• Kreienbühl, Paul  
4125 Riehen (CH)  
• Rudin, Peter  
4058 Basel (CH)  
• Rudolph, Werner  
4125 Riehen (CH)

(54) Herstellung von Carotinoiden

(57) Ein breit anwendbares Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden durch die Wittigreaktion besteht darin, die Wittigreaktion in einem polaren Reaktionsmedium derart durchzuführen, dass weder alle Reaktionsteilnehmer noch das so hergestellte Carotinoid im Reaktionsmedium signifikant gelöst sind. Als Reaktionsmedium eignet sich insbesondere ein polares, toxikologisch unbedenkliches Lösungsmittel(gemisch), welches bei Zugabe von Wasser in einer Menge bis zu etwa 30 Vol.-% einphasig bleibt und das anfallende Triarylphosphinoxid gut zu lösen vermag. Niedere Alkohole und Aceton, als alleinige Lösungsmittel oder als Gemische untereinander und/oder mit Wasser, sind besonders geeignet. Unter Verwendung dieses Verfahrens ist es möglich, viel konzentrierter zu arbeiten, die Regenerierung des Lösungsmittels und überhaupt die Rechtungsführung zu vereinfachen sowie auf solche toxikologisch bedenkliche Lösungsmittel wie halogenierte Kohlenwasserstoffe zu verzichten.

EP 0 908 449 A1

Beschreibung

[0001] Carotinoide sind eine in der Natur weitverbreitete Stoffklasse mit sehr interessanten Eigenschaften. Deshalb besteht ein grosses Interesse an technisch realisierbaren Synthesen. Beim Aufbau der jeweiligen Polyenkette spielt die Wittigreaktion eine sehr grosse Rolle. Sie ist sehr eingehend untersucht und auch technisch angewandt worden.

[0002] Carotinoide (Zwischen- und Endprodukte), z. B. Carotine und Xanthophylle, sind in der normalerweise gewünschten (all E)-Konfiguration in den meisten Lösungsmitteln wenig löslich. Aromatische Kohlenwasserstoffe und besonders halogenierte, niedere aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform und Methylenchlorid, nehmen als Lösungsmittel wegen ihres guten Lösevermögens für Carotinoide eine gewisse Sonderstellung ein und wurden bisher zu diesem Zweck bevorzugt eingesetzt. Nachteilig ist jedoch heutzutage die schwindende Akzeptanz solcher Lösungsmittel aus bekannten und berechtigten Gründen. Dazu kommt eine für Carotinoide typische Eigenschaft vor, Lösungsmittel in nichtstöchiometrischen Mengen einzuschliessen. Rückstände von den obengenannten Lösungsmitteln unterliegen strengen Vorschriften, die zudem nicht überall gleich sind. Die thermische Stabilität von Carotinoiden ist jedoch häufig kritisch, so dass die Entfernung der eingeschlossenen Lösungsmittelpuren schwierig wird und nur unter Inkaufnahme von beginnender Zersetzung überhaupt realisiert werden kann.

[0003] Die bekannten technischen Verfahren lassen sich in folgende Untergruppen einteilen:

1) Homogene Verfahren, bei denen die Edukte und das Produkt während der ganzen Reaktion in Lösung bleiben; die Isolierung des Endproduktes geschieht durch Ausfällung, typischerweise verbunden mit einem Isomerisierungsschritt.

2) Zweiphasige Verfahren, bei denen die Edukte in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden, die notwendige Base jedoch in wässriger Lösung zugegeben wird. Zur Aufarbeitung werden die Phasen voneinander getrennt und die organische Phase ähnlich wie in 1) aufgearbeitet.

25 3) Heterogene Verfahren, bei denen die Edukte ungelöst eingesetzt werden. Während der Reaktion entsteht jedoch mindestens zeitweise eine klare Lösung. Andererseits gibt es auch umgekehrte Ausführungsformen, bei welchen die Reaktion als Lösung in Gang gebracht wird und das Produkt während oder nach der eigentlichen Reaktion ausfällt.

30 [0004] Die Wittigreaktion wird generell basisch oder wenigstens in Anwesenheit einer säurebindenden Substanz durchgeführt. Als Abfall der Wittigreaktion entsteht immer ein Äquivalent Triphenylphosphinoxid, welches aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden muss. Die Wahl des Lösungsmittels beeinflusst massgeblich die Aufarbeitung.

[0005] Die wichtigste generell auftretende Nebenreaktion bei einer Wittigreaktion ist die Hydrolyse des Phosphoniumsalzes : siehe das nachfolgende Reaktionsschema.

40

45

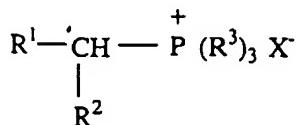
50

55

Reaktionsschema

## Phosphoniumsalz

5



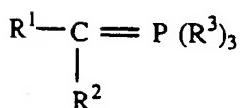
15

$\downarrow$

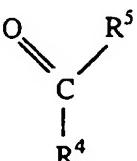
Base

Carbonylverbindung

20



+



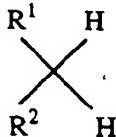
25

Hydrolyse

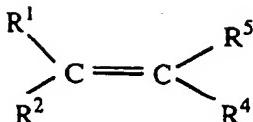
Wasser  
basenkatalysiert

Wittigreaktion

30

+  $(\text{R}^3)_3\text{PO}$ 

35

+  $(\text{R}^3)_3\text{PO}$ 

[0006] In diesem Schema bedeuten  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  jeweils Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl- oder Aryl-, z.B. Phenyl-, gruppe, wobei höchstens eins der beiden Symbole  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  für Wasserstoff stehen kann;  $\text{R}^3$  bedeutet Aryl, vorzugsweise Phenyl, und  $\text{X}$  ein Anion, beispielsweise Chlorid, Bromid, Sulfat oder Acetat. Infolge der Bevorzugung von  $\text{R}^3$  bedeutet  $(\text{R}^3)_3\text{PO}$  vorzugsweise Triphenylphosphinoxid. Bei den Carbonylverbindungen handelt es sich insbesondere um dem auf dem Gebiet der Carotinoidchemie tätigen Fachmann bestens bekannte Aldehyde, einschliesslich Dialdehyde, und Ketone, von denen die Aldehyde vorzugsweise eingesetzt werden. Ein Beispiel eines typischerweise eingesetzten Dialdehyds ist das 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatrien-1,8-dial ("C<sub>10</sub>-Dial"). Unter dem Phosphoniumsalz ist ebenfalls insbesondere eins zu verstehen, das typischerweise zur Synthese von Carotinoiden verwendet wird und daher dem Fachmann bestens bekannt ist. Viele Beispiele der einschlägigen Wittigreaktion sind in den Lehrbüchern "Carotenoids", Ed. Otto Isler, Birkhäuser Verlag Basel 1971, und "Carotenoids, Volume 2: Synthesis", Ed. G. Britton, S. Liaan-Jensen und H. Pfander, Birkhäuser Verlag Basel Boston Berlin, 1996, enthalten.

[0007] Zur Vermeidung der oben erwähnten und im Schema dargestellten Nebenreaktion können je nach Substrat die Basenstärke, der Wassergehalt und/oder die Reaktionstemperatur in sehr weitem Rahmen variiert werden. So ist es bekannt, Wittigreaktionen in Wasser als Lösungsmittel durchzuführen, wogegen in anderen Fällen die Reaktion streng wasserfrei geführt werden muss. Die Hydrolyse wird mit steigender Basenstärke und/oder Temperatur relativ schneller, so dass häufig Temperaturen von -30°C bis Raumtemperatur bevorzugt sind; andererseits gibt es Fälle, bei denen mit Vorteil erhöhte Temperatur verwendet wird. Wiederum abhängig vom Substrat sind bei höheren Temperaturen für Carotinoide Isomerisierungsvorgänge typisch.

[0008] Die Wittigreaktion kann in praktisch allen nichtsauren Lösungsmitteln durchgeführt werden. Selbst Aceton, welches selber mit Phosphoniumsalzen reagieren kann, wurde vereinzelt erfolgreich eingesetzt.

- [0009] Die oben erwähnten bekannten Ausführungsformen der Wittigreaktion haben Nachteile. Die vom toxikologischen Standpunkt aus bevorzugten Lösungsmittel sind Wasser, niedere Alkanole, Aceton und Ester von Essigsäure und anderen organischen Säuren. Diese Lösungsmittel, von denen die organischen gegebenenfalls mit Wasser kombiniert werden können, weisen in der Regel nur ein sehr ungünstiges Lösevermögen für Carotinoide auf. Dadurch wird häufig die heterogene Reaktionsführung angewandt. Ein aktuelles Beispiel dafür befindet sich in der europäischen Patentpublikation (EP) 0 733 619. Allerdings werden gerade in dieser EP die Grenzen sichtbar. Um mit Methanol oder Ethanol noch eine praktikable Konzentration an Edukten zu erreichen, müssen beide Komponenten vorgängig warm gelöst werden und (als Kunstgriff) ein Edukt als Isomerengemisch verwendet werden. Die eigentliche Wittigreaktion erfordert in diesem Beispiel tiefere Temperaturen, weshalb zuerst wieder abgekühlt werden muss.
- [0010] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein chemisch und technisch breit anwendbares Verfahren, welches die Herstellung von Carotinoiden (sowohl Zwischen- als auch Endprodukten) unterschiedlichster Struktur unter Vermeidung der oben erwähnten Probleme ermöglicht. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine zur Herstellung eines Carotinoids angewandte Wittigreaktion in einem polaren Reaktionsmedium derart durchführt, dass weder alle Reaktionsteilnehmer noch das so hergestellte Carotinoid im Reaktionsmedium signifikant gelöst sind.
- [0011] Als jeweiliges polares Reaktionsmedium eignet sich insbesondere ein polares, toxikologisch unbedenkliches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, welches bei Zugabe von Wasser in einer Menge bis zu etwa 30 Vol.-% einphasig bleibt und das anfallende Triarylphosphinoxid gut zu lösen vermag. Besonders geeignet zu diesem Zweck sind niedere Alkanole und Aceton, welche als alleinige Lösungsmittel oder als Gemische untereinander und/oder mit Wasser eingesetzt werden können. Im Falle der Verwendung dieser besonders geeigneten polaren Lösungsmittel können darüber hinaus auch zusätzliche polare Lösungsmittel eingesetzt werden. Als solche kommen beispielsweise polare Ester, insbesondere die Methyl und Ethylester der Armeisensäure, Essigsäure oder Kohlensäure, Methylethyketon, tert.-Butylmethylether und Dimethylformamid in Frage. Auch diese zusätzlichen polaren Lösungsmittel können als Gemische untereinander eingesetzt werden. Auf jeden Fall soll ein aus mehreren der erwähnten polaren Lösungsmittel bestehendes Reaktionsmedium einphasig (homogen) sein.
- [0012] Das erfindungsgemäße Verfahren wird derart durchgeführt, dass weder die Reaktionsteilnehmer, d.h. die jeweilige Carbonylverbindung und das jeweilige Phosphoniumsalz, noch das so hergestellte Carotinoid im Reaktionsmedium signifikant gelöst sind, hingegen das in der Reaktion anfallende Triarylphosphinoxid, insbesondere Triphenylphosphinoxid, in Lösung bleibt. Infolge des so durchgeföhrten Verfahrens kann man überraschenderweise gute Ausbeuten und Endproduktqualität erzielen.
- [0013] Im Rahmen des oben definierten erfindungsgemäßen Verfahrens ist der Begriff "weder/noch--signifikant gelöst" so zu verstehen, dass im Verfahren zu keinem Zeitpunkt der Reaktion und der Aufarbeitung, einschließlich der Reinigung, je eine klare Lösung vorliegt. Mindestens ein Edukt, ein allfälliges Zwischenprodukt und das erwünschte Endprodukt liegen als Suspension oder Aufschlämmung (slurry) vor. Je nach Reaktionsteilnehmer bzw. Produkt (Carotinoid) befinden sich höchstens 10% seines Gewichtes in Lösung. Typischerweise beträgt dieser Grad der Auflösung nur zwischen etwa 0,5 und etwa 2 Gewichtsprozent. In gewissen Fällen kann dieser sogar noch viel niedriger als 0,5 Gewichtsprozent sein.
- [0014] Ferner ist unter dem Ausdruck "niederes Alkanol" ein Alkanol zu verstehen, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome, aufweist; Beispiele davon sind Methanol, Ethanol, n-Propanol und Isopropanol. Ein Gemisch mehrerer solcher Alkanole untereinander bzw. ein Gemisch eines oder mehrerer solcher Alkanole mit Aceton kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine beliebige Anzahl dieser polaren Lösungsmittel und ein beliebiges Mischungsverhältnis aufweisen. Auch im Falle der Anwesenheit von Wasser (bei den wässrigen Gemischen eines oder mehrerer niederer Alkanole und/oder von Aceton) kann das Mischungsverhältnis unter den genannten polaren organischen Lösungsmitteln beliebig variieren. Im letzteren Fall beträgt der Volumenanteil des Wassers gegenüber dem Gesamtvolume des wässrigorganischen Lösungsmittels normalerweise nicht mehr als etwa 30%. vorzugsweise bis zu 20%. Bei dem Methyl- oder Ethylester von Kohlensäure handelt es sich um Dimethylcarbonat bzw. Diethylcarbonat. Unter allen in Frage kommenden polaren Lösungsmitteln sind Methanol, Ethanol, n-Propanol und Isopropanol bevorzugt.
- [0015] Das erfindungsgemäße Verfahren funktioniert nicht nur für einfache (einstufige) Wittigreaktionen, sondern sogar dann, wenn mit einem symmetrischen Dialdehyd in einem Schritt zwei Äquivalente eines Phosphoniumsalzes umgesetzt werden, ohne dass man das Zwischenprodukt isoliert. Diese Arbeitsweise wird im weiteren als "doppelte Wittigreaktion" bezeichnet.
- [0016] Ansonsten gelten die normalen Reaktionsbedingungen, bei denen (doppelte) Wittigreaktionen durchgeföhr werden, und zwar in bezug auf Reaktionstemperaturen, -drücke, -dauer usw. Auch die Aufarbeitung des nach Beendigung der Reaktion erhaltenen Gemisches, um das Produkt zu isolieren, und die gewünschtenfalls durchgeföhrte Reinigung des Produktes, bedürfen keiner besonderen Massnahmen.
- [0017] Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich in Prinzip für alle Wittigreaktionen zur Herstellung von Carotinoiden, u.a. zur Herstellung von:

Zeaxanthin ausgehend von [5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid und 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatrien-1,8-dial ( $C_{10}$ -Dial);

5 Lycopin ausgehend von [3,7,11-Trimethyl-dodecyl-2,4,6,10-tetraenyl]triphenylphosphoniumchlorid oder -acetat, insbesondere dem (2 E/Z, 4 E, 6 E,Z)-Isomeren, und  $C_{10}$ -Dial;

Carotin ausgehend von [3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere dem (2E, 4E)-Isomeren, und  $C_{10}$ -Dial;

10 Canthaxanthin ausgehend von [5-(2,6,6-Trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid und  $C_{10}$ -Dial;

Astaxanthin ausgehend von [5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid, insbesondere dem (2E,4E)-Isomeren, und  $C_{10}$ -Dial;

15 Crocetindiethylester ausgehend von [3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid und/oder -bromid, insbesondere dem (E)-Isomeren, und  $C_{10}$ -Dial;

20 3-Hydroxy-8'-apo- $\beta$ -carotin-8'-säure-ethylester ausgehend von 3-Hydroxy-12'-apo- $\beta$ -carotin-12'-al, insbesondere dem (R)-Isomeren, und [3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere dem (E)-Isomeren;

$\beta$ -Apo-4'-carotinal ausgehend vom Dimethylacetal von [3-Formyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere den (E)-Isomeren, und  $\beta$ -Apo-8'-carotinal;

25 Torularhodinaldehyd ausgehend vom Dimethylacetal von [3-Formyl-2-butene]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere dem (E)-Isomeren, und  $\beta$ -Apo-4'-carotinal;

30 Diapo-4,4'-carotindial ausgehend vom Dimethylacetal von [7-Formyl-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trienyl]triphenylphosphoniumchlorid und  $C_{10}$ -Dial;

$\beta$ -Apo-8'-carotinsäure-ethylester ausgehend von  $\beta$ -Apo-10'-carotinal und (1-Ethoxycarbonylethyl)triphenylphosphoniumbromid;

35  $\beta$ -Apo-8'-carotinsäure-ethylester ausgehend von  $\beta$ -Apo-12'-carotinal und [3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere dem (E)-Isomeren;

Torularhodin ausgehend von  $\beta$ -Apo-8'-carotinal und [7-Ethoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6-heptatrienyl]triphenylphosphoniumchlorid über den Ethylester von Torularhodin;

40 sowie Neurosporaxanthin-ethylester ( $\beta$ -Apo-4'-carotinsäure-ethylester) ausgehend von  $\beta$ -Apo-12'-carotenal und [7-Ethoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6-heptatrienyl]triphenylphosphoniumchlorid.

[0018] Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich durch grosse, praktische Vorteile aus:

- 45
- Es ist nun möglich, viel konzentrierter zu arbeiten (weniger Lösungsmittel als bisher verwenden zu müssen); die Konzentration wird erst durch die Abnahme der Rührbarkeit begrenzt. Dadurch werden Raum/Zeit-Ausbeuten wesentlich verbessert. Zudem wird die Regenerierung des Lösungsmittels vereinfacht, besonders auch deshalb, weil auf den Zusatz von löslichkeitserhöhenden Lösungsmitteln, wie beispielsweise Tetrahydrofuran und Methylenechlorid, verzichtet werden kann.
  - Optimal einfache Reaktionsführung, ungeachtet davon, ob die Reaktion als batch- oder als kontinuierliches Verfahren erfolgen soll.
  - 55 - Vollständiger Verzicht auf halogenierte Lösungsmittel und Beschränkung auf die toxikologisch unbedenklichen polaren Lösungsmittel, z.B. die bevorzugten Methanol, Ethanol, n-Propanol und Isopropanol.

[0019] Die Reaktionsführung gemäß der vorliegenden Erfindung widerspricht der klassischen Lehrmeinung, wonach

eine gute Ausbeute und hohe Produktequalität nur zu erwarten ist, wenn die Edukte vollständig in Lösung gegangen sind, bevor das Produkt auszufallen beginnt. Für Carotinoide ist es um so überraschender, da diese Stoffklasse zu nichtstöchiometrischen Einschlüssen neigt und sich carotinoide Nebenprodukte wegen der gemeinsamen Strukturmerkmale selbst durch Umkristallisation nicht befriedigend abtrennen lassen.

- 5 [0020] Für viele kommerziell wichtige Carotinoide wird das Aufbauschema zwei C<sub>15</sub>-Wittigsalze + C<sub>10</sub>-Dial in einer doppelten Wittigreaktion verwendet. Nachteilig an diesem Syntheseweg war vor allem die ungenügende Löslichkeit dieser Komponenten in fast allen nichthalogenierten Lösungsmitteln. In niederen Alkanolen ist auch die Löslichkeit des C<sub>25</sub>-Zwischenproduktes gering, und die Produkte sind ohnehin kaum löslich. Es ist deshalb sehr überraschend, dass die konsequent heterogene Reaktionsführung sich weder auf die Ausbeute noch auf die Qualität des Produktes nach-

- 10 [0021] Angesichts der dargestellten Vielfalt der Wittigreaktion ist es außerdem sehr überraschend, dass es bei der Synthese von Carotinoiden unterschiedlichster Struktur (von C<sub>20</sub> bis C<sub>50</sub>) eine einheitliche Reaktionsführung so erfolgreich ist.

- [0022] Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele veranschaulicht:

15

#### Beispiel 1

##### Herstellung von (all-E)-Zeaxanthin

- 20 [0023] In einem mit Innenthermometer, Rührer und Rückflusskühler ausgestatteten 500 ml-Vierhalssulfierkolben wurden 32,88 g (95,8%ig; 2,03 Aeq.) [5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]-triphenylphosphoniumchlorid und 4,92 g (1 Aeq.) 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatrien-1,8-dial (C<sub>10</sub>-Dial) in 490 ml Ethanol vorgelegt und unter Rühren auf -10°C gekühlt. In die resultierende gelbliche Suspension wurde unter Rühren bei -10°C eine Lösung von 3,60 g Natriumhydroxid in 50 ml Ethanol zugetropft und anschliessend das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -10°C gerichtet. Nach Erwärmen auf etwa 80°C Innentemperatur innerhalb von 30 Minuten wurde während der folgenden 17 Stunden die Produktsuspension bei der Rückflusstemperatur erhitzt. Anschliessend wurde auf 0°C abgekühlt, eine Stunde weitergerührt und das so erhaltene Zeaxanthin durch Abnutschen isoliert. Nun wurde der Filterkuchen mit Ethanol gut gewaschen und anschliessend mit Wasser vom Neutralsalz befreit.

- 25 [0024] Das Kristallisat wurde unter verminderter Druck etwa 16 Stunden bei 100°C/40 mbar (4 kPa) getrocknet.  
 [0025] Auf diese Weise erhielt man 16,0 g kristallines (all-E)-Zeaxanthin mit einem Gehalt an Zeaxanthin gemäss Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) von mehr als 99%. Die Ausbeute betrug 93,7% (bezogen auf C<sub>10</sub>-Dial).

40

#### Beispiele 2-12

- 35 [0026] Analog der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise wurden verschiedene weitere Wittigreaktionen durchgeführt, deren Details in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst sind. In jedem Beispiel wurde das C<sub>10</sub>-Dial verwendet, und zwar in einer Ansatzgrösse von 30 mmol. Die Tabelle beinhaltet verschiedene Abkürzungen, deren Bedeutungen in der nach der Tabelle erscheinenden Legende angegeben sind (konventionelle chemische und sonstige geläufige Bezeichnungen bedürfen keiner näheren Erläuterung).

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle

Beispiel Nr.	Phosphonium-salz (P-salz)	Aeq. P-salz	Lösungsmittel (LM)	Menge LM in ml	Base in Lösungsmittel	Basenzugabe: Dauer (h); T (°C)	Nachreaktion: Dauer (h); T (°C)	Digerierung: Dauer (h); T (°C)	Gewichtsausbeute (%)	Gehalt sämtlicher Isomeren (%)
2	Zeanyl, Cl <sup>-</sup>	2,03	iPrOH	240	NaOMe in MeOH	0,5; -10	5; -10 bis 30	16; 80	94,9	100
3	Lycopyl, Cl <sup>-</sup>	2,23	EtOH	277	NaOEt in EtOH	2,5; 10	1; 22	24; 80	65,6	99,9
4	Lycopyl, Cl <sup>-</sup> ·OCOCH <sub>3</sub>	2,23	iPrOH	166	NaOMe in MeOH	3; 70	0,5; 70	4; 100	83	99,9
5	Carotinyl, Cl <sup>-</sup>	2,20	EtOH, 97,5%	408	NaOH in EtOH	5; 10	1; 22	16; 80	90	98,2
6		2,12	EtOH, 98%	355	"	5; 10	1; 30	4; 80	94,3	99,6

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

7	Canthenyl, Cl-	2,28	MeOH	160	NaOH in MeOH	2,5; 10	3,5; 30	2; 60	88,4	96
8	Astanyl, Br-	2,23	EtOH	60	Butylenoxid (anfänglich)	; 80	18;	-	89,6	94,6
9	"	2,27	MeOH	400	NaOH in MeOH	2,5; -10	2; 10	16; 20	94,9	93,1
10	"	2,28	"	160	NaOMe in MeOH	2,2; -10	3; 30	2; 60	99,2	93,5
11	"	2,27	"	400	NaOH in MeOH	2,5; 0	2; 10	1; 20	92,7	89
12	C <sub>5</sub> -Wittig- ester, Cl/Br (60:40)	2,20	EtOH	290	NaOEt in EtOH	0,25; 22	12; 22	10; 110	80,9	97,6

Legende

5	Zeanyl:	[5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphonium
10	Lycopyl:	[(2E/Z,4E,6E,Z)-3,7,11-Trimethyl-dodeca-2,4,6,10-tetraenyl]triphenylphosphonium
15	Carotinyl:	[(2E,4E)-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2,4-pentadienyl]triphenylphosphonium
20	Canthenyl:	[5-(2,6,6-Trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphonium
25	Astenyl:	[(2E,4E)-5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphonium
30	C <sub>5</sub> -Wittigester:	[(E)-3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphonium
35	MeOH, EtOH, iPrOH:	Methanol, Ethanol (absolut), Isopropanol
	NaOMe, NaOEt:	Natriummethoxid, Natriumethoxid

Beispiel 1340 Herstellung von (R)-3-Hydroxy-8'-apo-β-carotin-8'-säure-ethylester

[0027] In einer mit Thermometer, Rührer und Argonbegasung ausgestatteten 1l-Schwanenhalsnutsche wurde feuchtes (R)-3-Hydroxy-12'-apo-β-carotin-12'-al (berechnetes Trockengewicht 32,86 g; 0,0896 Mol) mit 200 ml Isopropanol aufgeschlämmt. Unter Rühren und Argonbegasung wurden durch die Fritte 57,13 g (0,1345 Mol) [(E)-(3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl)] triphenylphosphoniumchlorid und 7,26 g (0,1345 Mol) Natriummethylat über einen Trichter zugegeben und 220 ml Isopropanol nachgespült, was eine dunkelrote Suspension gab. Anschliessend wurde mit einem Oelbad bei 55°C auf eine Innentemperatur von etwa 50°C erwärmt, und man rührte das Reaktionsgemisch etwa 2 3/4 Stunden und überwachte den Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie (DC). Zur Aufarbeitung wurde ein Gemisch von 411 ml Wasser und 3,84 ml Essigsäure zugegeben und die dann vorhandene dunkelrote Suspension bei einer Oelbadtemperatur von 100°C auf Rückflusstemperatur erwärmt. Man rührte die Suspension bei dieser Temperatur noch etwa 80 Minuten. Die Suspension wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt und noch eine Stunde gerührt.

[0028] Zur Isolierung des Rohproduktes wurde die Suspension in der Schwanenhalsnutsche genutscht und der Nutschkuchen mit wässrigem Isopropanol (1:1-Gemisch) gewaschen.

[0029] Zur Isomerisierung des Produktes wurde der Nutschkuchen in der Schwanenhalsnutsche unter leichtem Stickstoffstrom (durch die Fritte) mit 500 ml Wasser aufgeschlämmt. Mit einem auf 125°C erhitzten Oelbad wurde auf Rückflusstemperatur erwärmt. Innert 30 Minuten wurden 50 ml Lösungsmittel über einen absteigenden Kühler abdestilliert, wobei die Innentemperatur von 85° auf 98°C stieg. Anschliessend wurde der Kühler wieder als Rückflusskühler montiert, und es wurde bei 98°C Innentemperatur kräftig weitergeführt, um die starke Schaumbildung zu unterdrücken.

Nach 16 Stunden bei der Rückflusstemperatur wurde auf Raumtemperatur gekühlt, in der Schwanenhalsnutsche genutscht und mit Wasser gewaschen. Anschliessend wurden die resultierenden Kristalle mit Aceton bei -20°C gewaschen.

- [0030] Zur Reinigung wurde der Nutschkuchen in der Schwanenhalsnutsche mit 850 ml Aceton aufgeschlämmt und bei Rückflusstemperatur zu einer fast klaren Lösung gelöst. Nach Entfernen des Oelsbads wurde unter Röhren und ohne aktive Kühlung abgekühlt. Bei etwa 45°C kristallisierten glänzende Kristalle aus. Dann wurde abgekühlt, 3 Stunden bei 0°C nachgerührt, genutscht und zweimal mit je 50 ml Aceton bei -20°C gewaschen. Das Kristallisat wurde etwa 6 Stunden in einem Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 26,91 g des erwünschten Produktes als weinrote, glänzende Kristalle. Dies entsprach einer 63%igen Ausbeute bezogen auf (R)-3-Hydroxy-12'-apo-β-carotin-12'-al. Die Reinheit gemäss HPLC betrug 98,2%.

#### Beispiel 14

##### Herstellung von β-Apo-4'-carotinal

- [0031] Zur Herstellung des Dimethylacetals von [(E)-3-Formyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid wurden 72,73 g (0,1891 Mol) dieses Phosphoniumsalzes in einem mit Magnetrührer und Argonbegasung ausgestatteten 500 ml-Rundkolben vorgelegt und mit 100 ml Methanol versetzt. Unter Röhren bei etwa 25°C gab man 22,7 ml (0,2080 Mol) Orthoameisensäure-methylester sowie eine 4,59%ige Lösung von 3,55 ml p-Toluolsulfinsäure in Methanol (0,0009 Mol Säure) zu. Man rührte das Gemisch bei 25°C, wobei die Kristalle rasch in Lösung gingen. Die dunkelbraune Reaktionslösung wurde noch eine Stunde gerührt, dann mit 0,41 ml 28,82%iger Natriummethylatlösung (enthaltend 0,0022 Mol Base) alkalisch gestellt.
- [0032] Zur Durchführung der Wittigreaktion wurden 75 g (0,18 Mol) β-Apo-8'-carotinal in einem mit Rührer, Kühler, Thermometer, automatischer Dosierungsvorrichtung (Dosimat) und Argonbegasung ausgestatteten 2,5 l-Sulfierkolben vorgelegt. Man schlammte das β-Apo-8'-carotinal dann mit 900 ml getrocknetem Isopropanol auf und erwärme die resultierende rote, nicht sehr dicke Suspension auf 70°C. Die frisch alkalisch gestellte Acetallösung aus dem vorigen Verfahrensschritt wurde dann zugegeben und mit 100 ml getrocknetem Isopropanol nachgespült. Mittels Dosimat wurden anschliessend 38,99 ml Natriummethylatlösung (enthaltend 0,2080 Mol Base) innerst 30 Minuten zudosiert. Anschliessend wurde eine Stunde bei 70°C weitergerührt und danach 342,3 ml 0,5N Schwefelsäure (0,0858 Mol Säure) innerst einer Stunde mittels Dosimat bei 70°C zudosiert. Dann wurde das Oelbad durch ein Wasserbad ersetzt, 342,3 ml 0,5N Natronlauge (0,1711 Mol Base) innerst 15 Minuten mittels Dosimat zugegeben und dabei das Reaktionsgemisch auf 25°C abgekühlt. Man rührte den rotbraunen Kristallbrei 60 Minuten nach, filtrierte ihn danach über eine Glasschlitznutsche mit Papierfilter und wusch den Filterkuchen der Reihe nach zweimal mit je 340 ml Isopropanol und dreimal mit je 340 ml entionisiertem Wasser. Die so erhaltenen weinroten Kristalle wurden anschliessend 2 Tage bei 50°C im Vakuumtrockenschrank bei 20-30 mbar (2-3 kPa) getrocknet. Es resultierten 82,7 g eines Kristallisats des gewünschten Produktes β-Apo-4'-carotinal. Die Gewichtsausbeute betrug 95,2% bezogen auf eingesetztes β-Apo-8'-carotinal. Die Zusammensetzung des Produktes gemäss HPLC bzw. Karl-Fischer-Titration war wie folgt:

40

(all-E)-Isomer	94,7%
(Z)-Isomer	1,5%
Verbleibendes β-Apo-8'-carotinal	0,2%
Wasser	0,2%

45

#### Beispiel 15

##### Herstellung von Torularhodinaldehyd

- [0033] Zur Herstellung des Dimethylacetals von [(E)-3-Formyl-2-butenyl]triphenylphosphoniumchlorid wurden 43,93 g (0,1151 Mol) dieses Phosphoniumsalzes in einem mit Magnetrührer und Argonbegasung ausgestatteten 250 ml-Rundkolben vorgelegt und mit 66 ml Methanol versetzt. Unter Röhren bei etwa 25°C gab man 13,8 ml (0,1266 Mol) Orthoameisensäure-methylester sowie eine 4,59%ige Lösung von 2,39 ml p-Toluolsulfinsäure in Methanol (0,0006 Mol Säure) zu. Man rührte das Gemisch bei 25°C, wobei die Kristalle rasch in Lösung gingen. Die dunkelbraune Reaktionslösung wurde noch eine Stunde gerührt, dann mit 0,32 ml 29,37%iger Natriummethylatlösung (0,0017 Mol Base) alkalisch gestellt.

- [0034] Zur Durchführung der Wittigreaktion wurden 50,00 g (0,1036 Mol)  $\beta$ -Apo-4'-carotinal in einem mit Rührer, Kühlern, Thermometer, automatischer Dosierungsvorrichtung (Dosimat) und Argonbegasung ausgestatteten 2,5 l-Suffierkolben vorgelegt. Man schlammte das  $\beta$ -Apo-4'-carotinal dann mit 650 ml getrocknetem Isopropanol und erwärme die Suspension auf 65°C, wobei sich glänzende, rotbraune Kristalle bildeten. Die frisch alkalisch gestellte Acetallösung aus dem vorigen Verfahrensschritt wurde dann zugegeben und mit 100 ml getrocknetem Isopropanol nachgespült. Mittels Dosimat wurden 23,29 ml Natriummethylatlösung (0,1266 Mol Base) innert 30 Minuten zudosiert. Anschliessend wurde das etwas dickflüssigere Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 65°C weitergeführt, und danach dosierte man 250 ml 0,5N Schwefelsäure (0,0625 Mol Säure) innert einer Stunde mittels Dosimat bei 65°C zu. Der Kristallbrei wurde dabei dickflüssig und dunkelbraun. Man ersetzte das Oelbad durch ein Wasserbad, gab 250 ml 0,5N Natronlauge (0,1250 Mol Base) innert 20 Minuten mittels Dosimat zu und kühlte dabei das Reaktionsgemisch auf 20-25°C ab. Der Kristallbrei wurde während 40 Minuten nachgerührt, über eine Glasschlitznutsche mit Papierfilter filtriert und zweimal mit je 250 ml Isopropanol gewaschen. Es resultierten feuchte, schwarz-braune Kristalle.
- [0035] Zur Reinigung wurde das feuchte Kristallisat in einem mit Rührer, Rückflusskühler, Thermometer und Argonbegasung ausgestattetem 1,5 l-Suffierkolben vorgelegt und mit 750 ml Isopropanol versetzt. Unter Röhren wurde das Gemisch mit einem Oelbad auf Rückflusstemperatur (83°C) erwärmt. Man rührte den Kristallbrei eine Stunde bei der Rückflusstemperatur, kühlte ihn mit einem Wasserbad auf 25°C ab und rührte ihn eine Stunde nach. Anschliessend wurde die Suspension über eine Glasschlitznutsche mit Papierfilter genutscht und die Kristalle zweimal mit je 250 ml Isopropanol und dann dreimal mit je 250 ml entionisiertem Wasser gewaschen. Das resultierende Kristallisat wurde im Vakuumtrockenschrank bei 50°C und 20 mbar (2 kPa) etwa 16 Stunden getrocknet.
- [0036] Man erhielt auf diese Weise 53,84 g schwarze, glänzende Kristalle des erwünschten Produktes Torularhodinaldehyd. Die Gewichtsausbeute bezogen auf eingesetztes  $\beta$ -Apo-4'-carotinal betrug 94,7%. Die Zusammensetzung des Produktes gemäss HPLC bzw. Gaschromatographie (GC) war wie folgt:

25

(all-E)-Torularhodinaldehyd	96,8%
(Z)-Torularhodinaldehyd	0,9%
Verbleibendes $\beta$ -Apo-4'-carotinal	0,2%

30

Beispiel 16Herstellung von Crocetindiethylester

35

- [0037] In einem mit mechanischem Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Stickstoffbegasung ausgestatteten 2,5 l-Vierhalskolben wurden 16,45 g (100 mmol) 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatrien-1,8-dial und 93,5 g (220 mmol) [3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid in 750 ml absolutem Ethanol suspendiert. Bei Raumtemperatur tropfte man unter intensivem Röhren innerhalb von 12 Minuten 220 ml (220 mmol) einer Natriummethylatlösung (1,0M in Ethanol) zu. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 12 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffbegasung nachgerührt.
- [0038] Die resultierende rote Suspension wurde mit etwa 2 ml konzentrierter Essigsäure versetzt. Anschliessend destillierte man 370 ml Ethanol aus dem Reaktionsgemisch mit einem Oelbad bei 100-110°C ab und gab darauffolgend 400 ml ionenarmes Wasser zu. Die Suspension wurde dann weitere 10 Stunden am Rückfluss (Innentemperatur 82°C), anschliessend 2 Stunden in einem Eisbad gerührt (Innentemperatur 3-4°C). Der Niederschlag wurde auf einer Glasnutsche abgetrennt und mit wässrigem, eiskühltem Ethanol (60% in Wasser) gewaschen. Nach etwa 16-stündigem Trocknen im Wasserstrahlvakuum bei 50°C erhielt man 34 g Crocetindiethylester in roter, semikristalliner, etwas klebriger Form (Rohprodukt; Ausbeute etwa 88,5% der Theorie).
- [0039] Obiges Rohprodukt wurde in 175 ml wässrigem Ethanol (60% in Wasser) suspendiert und bei 21 bar (2,1 kPa) Druck unter Stickstoffbegasung 10 Stunden bei 110°C isomerisiert. Das kristalline Produkt wurde im Wasserstrahlvakuum abgenutscht und wie zuvor mit wässrigem Ethanol gewaschen. Nach etwa 16-stündigem Trocknen im Wasserstrahlvakuum bei 50°C erhielt man 31,1 g Crocetindiethylester als rotes Kristallisat, Smp. 208-209°C.

Ausbeute 80,9% der Theorie;

HPLC: 90,4% (all-E)-Isomer;

55 UV ( $E_1$ ): 3052 cm<sup>-1</sup> (max. bei 433 nm).

Beispiel 17Herstellung von Diapo-4,4'-carotindial

- 5 [0040] Zur Herstellung des Dimethylacetals von [7-Formyl-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trienyl]triphenylphosphoniumchlorid wurden in einem mit Rührer, Thermometer, Kühler, automatischer Dosierungsvorrichtung (Dosimat) und Argonbegasung ausgestatteten 2,5 l-Vierhalssulfierkolben 45,06 g (0,099 Mol) dieses Phosphoniumsalzes unter Argonbegasung vorgelegt. Man schlammte dann den Kolbeninhalt in 190 ml Methanol auf und versetzte die Suspension unter Rühren bei Raumtemperatur mit 12,94 ml (0,1188 Mol) Orthoameisensäure-methylester. Nach Zugabe von 1,86 ml einer 4,59%igen Lösung von p-Toluolsulfonsäure in Methanol, wurde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung blieb dabei braun-orange. Nach der Reaktion wurde die Lösung mit 0,210 ml einer 29,37%igen Lösung von Natriummethylat (enthaltend 0,0014 Mol Base) neutralisiert.
- 10 [0041] Zur Durchführung der Wittigreaktion wurden nach der Acetalisierung zur obigen Reaktionslösung bei Raumtemperatur 7,39 g (0,045 Mol) 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatrien-1,8-dial und 600 ml Isopropanol zugegeben. Es entstand eine orange Suspension. Zu dieser Suspension wurden nun bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten 20,03 ml der 29,37%igen Lösung von Natriummethylat (enthaltend 0,0495 Mol Base) zudosiert. Dabei stieg die Temperatur auf etwa 27°C, und die Suspension färbte sich dunkelbraun. Nun liess man das Reaktionsgemisch noch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur nachreagieren. Das nun entstandene Acetal wurde innerhalb von 30 Minuten mit 395 ml 0,5N Schwefelsäure entacetalisiert. Danach wurden zur Neutralisation 395 ml 0,5N wässrige Natriumhydroxidlösung unter Rühren zugegeben. Nach etwa 90 minütigem Rühren wurde der braune Kristallbrei genutscht und der Filterkuchen der Reihe nach mit Isopropanol und entionisiertem Wasser gewaschen. Die resultierenden schwarz-braunen Kristalle wurden etwa 16 Stunden bei 50°C im Vakuumtrockenschrank bei 20-30 mbar (2-3 kPa) getrocknet. Auf diese Weise erhielt man in einer Gewichtsausbeute von mehr als 99% 19,26 g Diapo-4,4'-carotindial als schwarz-braune Kristalle. Die Zusammensetzung des Rohproduktes gemäss HPLC betrug etwa 72% des (all-E)- und etwa 19% eines (Z)-Isomeren.
- 25

Beispiel 18Herstellung von β-Apo-8'-carotinsäure-ethylester

- 30 [0042] In einem mit Rührer, Thermometer, Kühler, Tropftrichter und Argonbegasung ausgestatteten 500 ml-Vierhals-sulfierkolben wurden 18,83 g (91,3%; 0,04565 Mol) β-Apo-10'-carotinal vorgelegt. Man gibt zum Kolbeninhalt dann unter Rühren 24,16 g (0,0545 Mol) (1-Ethoxycarbonyl-ethyl)triphenylphosphoniumbromid und 85 ml Ethanol zu. Zu der resultierenden roten, gut rührbaren Suspension wurden nun innert 30 Minuten 74,0 g einer Lösung von Natriummethylat in Ethanol (enthaltend 0,054 Mol Base) zugegeben. Während dieser Zugabe erhöhte sich die Temperatur von 20 auf 26°C und die Suspension wurde dickflüssiger. Nach 90 minütiger Nachreaktion bei 50°C wurde das Reaktionsgemisch wieder dünnflüssiger. Man versetzte mit 2 ml Essigsäure und kühlte dann mittels Eisbad auf 17°C ab.
- 35 [0043] Die resultierenden Kristalle wurden abgenutscht und zweimal mit je 50 ml Ethanol bei 0°C gewaschen. Nach Trocknung der Kristalle in einem Vakuumtrockenschrank bei 45°C und 20-30 mbar (2-3 kPa) Druck erhielt man 16,6 g dunkelrote Kristalle. Dies entsprach einer 72,1%igen Ausbeute bezogen auf β-Apo-10'-carotinal. Der Gehalt dieses Rohproduktes an (all-E)-β-Apo-8'-carotinsäure-ethylester betrug gemäss HPLC 90%.

Beispiel 19Herstellung von Torularhodin

- 45 [0044] In einem mit Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und Argonbegasung ausgestatteten 1,5 l-Vierhalssulfierkolben wurden 10,0 g (0,024 Mol) β-Apo-8'-carotinal in 130 ml Isopropanol aufgeschlämmt. Man erwärme die Aufschämmung auf Rückflusstemperatur (etwa 83°C bei einer Oelbadtemperatur von 100°C). 14,04 g (0,0276 Mol) [7-Ethoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6-heptatrienyl]triphenylphosphoniumchlorid wurde in 80 ml Isopropanol gelöst und in eine 100 ml-Hamiltonspritze transferiert. Man zog dann 8,56 g (0,0276 Mol) Natriummethylat in Ethanol in eine 20 ml-Hamiltonspritze auf. 9 ml der Phosphoniumsalzlösung (10% der Gesamtmenge) wurden zur vorgelegten, bei der Rückflusstemperatur kochenden Suspension des β-Apo-8'-carotinals gegeben. Danach wurde die verbleibende Menge der Phosphoniumsalzlösung innert etwa 100 Minuten und die Natriummethylatlösung innert etwa 2 Stunden gleichzeitig zudosiert. Nach beendet Zugabe rührte man weitere 30 Minuten bei der Rückflusstemperatur.
- 50 [0045] Danach wurde auf 60°C Innentemperatur gekühlt, 150 ml Isopropanol zugegeben und zur Verseifung des intermediär gebildeten Torularhodinethylesters eine Lösung von 3,75 g (0,0568 Mol) Kaliumhydroxid in 12,8 ml entionisiertem Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann erneut auf Rückflusstemperatur (80°C) erhitzt und 2 Stunden reagieren gelassen. Während der Verseifung änderte sich die Viskosität der Suspension, so dass die Rührge-

schwindigkeit entsprechend angepasst werden musste.

[0046] Nach beendeter Verseifung gab man 127 ml 1N Schwefelsäure zu und rührte eine Stunde bei 80°C Innentemperatur. Nach anschliessender Zugabe von 570 ml Isopropanol wurde 17 Stunden bei 81,5°C Innentemperatur gerührt und die Suspension dann mittels eines Eis/Wasserbades auf 20°C abgekühlt. Die resultierenden violetten Kristalle wurden abgenutscht und der Reihe nach mit Isopropanol und entionisiertem Wasser ausgewaschen.

5 [0047] Es resultierten 31,6 g wasserfeuchtes rohes Torularhodin.

[0048] Zur Reinigung des wasserfeuchten rohen Torularhodins wurde der Reihe nach in Wasser und in Aceton digeriert:

10 [0049] In einem mit Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und Argonbegasung ausgestatteten 1l-Kolben wurde das rohe Torularhodin in 600 ml entionisiertem Wasser aufgeschämmmt. Die Suspension wurde unter Verwendung eines Oelbads bei 120°C auf Rückflusstemperatur (99°C) erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach kühlte man mittels eines Eis/Wasserbads auf 20°C ab und nutzte das Kristallisat ab. Die resultierenden Kristalle wurden mit entionisiertem Wasser und anschliessend Aceton ausgewaschen. Man erhielt dann 21,7 g acetonfeuchtes Torularhodin. Zur weiteren Reinigung wurde das acetonfeuchte Torularhodin in einem mit Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und Argonbegasung ausgestatteten 1,5 l-Sulfierkolben mit 600 ml Aceton aufgeschämmmt. Die Suspension wurde dann unter Verwendung eines Oelbads bei 80°C auf Rückflusstemperatur (57°C) erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach kühlte man mittels eines Eis/Wasserbads auf 20°C ab. Die Kristalle wurden abgenutscht und mit Aceton ausgewaschen. Es resultierten 11,44 g (84,4%ige Ausbeute bezogen auf β-Apo-8'-carotinal) Torularhodin als violette Kristalle, deren Gehalt an (all-E)-Torularhodin gemäss HPLC 99,7% betrug.

20

#### Beispiel 20

##### Herstellung von β-Apo-8'-carotinsäure-ethylester

25 [0050] 35,16 g β-Apo-12'-carotinal und 54,24 g [(E)-3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid wurden in 200 ml Isopropanol suspendiert. Die Suspension wurde auf etwa 30°C erwärmt. Dazu wurden insgesamt 6,46 g festes Natriummethylat innert 15 Minuten zugegeben und mit 15 ml Isopropanol nachgespült. Die Umsetzung wurde durch Aufwärmen auf 50°C innert zwei Stunden vervollständigt. Anschliessend wurden 215 ml Wasser zugegeben und das Gemisch mit Schwefelsäure neutralisiert und unter Rückflussbedingungen 14 Stunden isomerisiert. Dann wurde warm filtriert, mit wässrigem Isopropanol gewaschen und bei 45°C unter verminderter Druck (20 mbar, 2 kPa) getrocknet. Man erhielt 43,88 g β-Apo-8'-carotinsäureethylester als Kristallisat. Dies entsprach einer Ausbeute von 95,3% bezogen auf β-Apo-12'-carotinal. Der Gehalt des Kristallisat an sämtlichen Isomeren des β-Apo-8'-carotinsäure-ethylesters betrug 98%.

35

#### Beispiel 21

##### Herstellung von Neurosporaxanthinethylester (β-Apo-4'-carotinsäureethylester)

40 [0051] 17,58 g β-Apo-12'-carotenal und 30,53 g [7-Ethoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6-heptatrieny]triphenylphosphoniumchlorid wurden in einem argonbegasten Kolben in 400 ml Ethanol suspendiert. Unter Röhren wurden bei 0-10°C innert 5 Minuten 23,69 ml einer 18,1%igen Lösung von Natriumethylat in Ethanol zugegeben. Die Nachreaktion erfolgte zuerst 30 Minuten bei 10-15°C und dann 90 Minuten bei 25-30°C.

[0052] Die resultierende Suspension wurde mit 2,5 ml 1%iger Schwefelsäure versetzt und dann 17 Stunden bei der Rückflusstemperatur gekocht (Badtemperatur 95°C, Innentemperatur 76°C).

45 [0053] Die resultierende dunkelrote Suspension wurde abgekühlt und die Kristalle abgenutscht und sukzessiv sechsmal mit je 40 ml Ethanol/Wasser (1:1) bei 50°C und zweimal mit je 40 ml Ethanol bei 25°C ausgewaschen. Man trocknete dann die violett-roten Kristalle bei 45°C und 20-30 mbar (2-3 kPa) Druck in einem Vakuumtrockenschränke während etwa 16 Stunden.

50 [0054] Auf diese Weise erhielt man 21,2 g Neurosporaxanthinethylester, was einer Ausbeute von 80,3% bezogen auf β-Apo-12'-carotenal entsprach. Der Gehalt des Kristallisats an (all-E)-Neurosporaxanthinethylester betrug 99,8%.

#### Patentansprüche

- 55 1. Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden durch die Wittigreaktion, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wittigreaktion in einem polaren Reaktionsmedium derart durchführt, dass weder alle Reaktionsteilnehmer noch das so hergestellte Carotinoid im Reaktionsmedium signifikant gelöst sind.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Reaktionsmedium ein polares, toxikologisch unbe-

denkliches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, welches bei Zugabe von Wasser in einer Menge bis zu etwa 30 Vol.-% einphasig bleibt und das anfallende Triarylphosphinoxid gut zu lösen vermag, verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als polare Lösungsmittel niedere Alkanole und Aceton verwendet, welche als alleinige Lösungsmittel oder als Gemische untereinander und/oder mit Wasser eingesetzt werden.
  4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass jeweils ein zusätzliches polares Lösungsmittel eingesetzt wird, das ein polarer Ester, insbesondere der Methyl- oder Ethylester der Ameisensäure, Essigsäure oder Kohlensäure, Methylethylketon, tert.-Butylimethylether oder Dimethylformamid, oder ein Gemisch mehrerer dieser Lösungsmittel, ist.
  5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als polares Lösungsmittel Methanol, Ethanol oder Isopropanol verwendet.
  6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als polares Lösungsmittel n-Propanol verwendet.
  7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass je nach Reaktionsteilnehmer bzw. Produkt (Carotinoid) sich höchstens 10% seines Gewichtes, vorzugsweise zwischen etwa 0,5 und etwa 2 Gewichtsprozent, in Lösung befindet.
  8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es zur Herstellung folgender Carotinoide angewandt wird:
- Zeaxanthin ausgehend von [5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid und 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatrien-1,8-dial ( $C_{10}$ -Dial);
- Lycopin ausgehend von [3,7,11-Trimethyl-dodecyl-2,4,6,10-tetraenyl]triphenylphosphoniumchlorid oder -acetat, insbesondere dem (2 E,Z, 4E, 6 E,Z)-Isomeren, und  $C_{10}$ -Dial;
- Carotin ausgehend von [3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere dem (2E, 4E)-Isomeren, und  $C_{10}$ -Dial;
- Canthaxanthin ausgehend von [5-(2,6,6-Trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid und  $C_{10}$ -Dial;
- Astaxanthin ausgehend von [5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid, insbesondere dem (2E,4E)-Isomeren, und  $C_{10}$ -Dial;
- Croacetindiethylester ausgehend von [3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid und/oder -bromid, insbesondere dem (E)-Isomeren, und  $C_{10}$ -Dial;
- 3-Hydroxy-8'-apo-β-carotin-8'-säure-ethylester ausgehend von 3-Hydroxy-12'-apo-β-carotin-12'-al, insbesondere dem (R)-Isomeren, und [3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere dem (E)-Isomeren;
- β-Apo-4'-carotinal ausgehend vom Dimethylacetal von [3-Formyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere den (E)-Isomeren, und β-Apo-8'-carotinal;
- Torularhodinaldehyd ausgehend vom Dimethylacetal von [3-Formyl-2-butene]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere dem (E)-Isomeren, und β-Apo-4'-carotinal;
- Diapo-4,4'-carotindial ausgehend vom Dimethylacetal von [7-Formyl-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trienyl]triphenylphosphoniumchlorid und  $C_{10}$ -Dial;
- β-Apo-8'-carotinsäure-ethylester ausgehend von β-Apo-10'-carotinal und (1-Ethoxycarbonyl-ethyl)triphenylphosphoniumbromid;

**EP 0 908 449 A1**

$\beta$ -Apo-8'-carotinsäure-ethylester ausgehend von  $\beta$ -Apo-12'-carotinal und [3-Ethoxycarbonyl-but-2-enyl]triphenylphosphoniumchlorid, insbesondere dem (E)-Isomeren;

5 Torularhodin ausgehend von  $\beta$ -Apo-8'-carotinal und [7-Ethoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6-heptatrienyl]triphenylphosphoniumchlorid über den Ethylester von Torularhodin;

sowie Neurosporaxanthin-ethylester ( $\beta$ -Apo-4'-carotinsäure-ethylester) ausgehend von  $\beta$ -Apo-12'-carotenal und [7-Ethoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6-heptatrienyl]triphenylphosphoniumchlorid.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 98 11 8349

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)						
X	US 3 496 170 A (CHECHAK ALBERT J ET AL) 17. Februar 1970 * Beispiel 2 *	1,3,5,7	C07C403/24 C07C403/14 C07C403/20 C07C67/343 C07C69/602 C07C1/34 C07C11/21 C07C45/51 C07C47/21						
X	US 3 517 067 A (STERN MAX H) 23. Juni 1970 * Beispiele 2,4-7 *	1,3,5,7							
D, A	DE 195 09 955 A (BASF AG) 19. September 1996 * das ganze Dokument *	1,3,5,8							
RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)									
C07C									
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>6. Januar 1999</td> <td>Bonnevalle, E</td> </tr> </table>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	6. Januar 1999	Bonnevalle, E
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	6. Januar 1999	Bonnevalle, E							
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet      Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie      A : technologischer Hintergrund      O : handschriftliche Offenbarung      P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze      E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist      D : in der Anmeldung angeführtes Dokument      L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument      &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>									

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 11 8349

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patendifikumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patendifkument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3496170 A	17-02-1970	KEINE	06-01-1999
US 3517067 A	23-06-1970	GB 1102064 A NL 6704300 A	24-09-1968
DE 19509955 A	19-09-1996	DE 59600724 D EP 0733619 A US 5654488 A	03-12-1998 25-09-1996 05-08-1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**